

学位授与番号	医博乙第1280号
学位授与年月日	平成6年3月2日
氏名	清田吉和
学位論文題目	抗うつ薬（3環系・4環系・スルピリド）のネコの睡眠・覚醒周期に与える影響と血中濃度に関する研究
論文審査委員	主査 教授 山口 成良
	副査 教授 市村 藤雄
	教授 山本 長三郎
	教授 吉本 谷博

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

躁うつ病において睡眠障害は、その基本症状のひとつであり、抗うつ薬がその効果を表すのは、睡眠障害の改善にあずかるためとも考えられる。本研究は、抗うつ薬の睡眠・覚醒周期に与える影響と抗うつ効果との関係を明らかにすることを目的として行った。

実験には、脳波、眼球運動、筋電図記録用電極を慢性に植え込んだ成熟ネコ23匹を用い、抗うつ薬として、3環系抗うつ薬であるイミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリンと四環系抗うつ薬のマプロチリン、ミアンセリン、および抗うつ効果のあるスルピリドを使用し、また対照として生理食塩水を用いた。薬物の投与量は日常の臨床で使用される量に近いものとし、1 mg/kgを基本とした。各薬物静注後の覚醒期、微睡期、徐波睡眠期、逆説睡眠期（REM期）の出現率、注射後の各期の出現潜時を算出し、統計学的検討を加えた。また、麻酔ネコでの薬物急性投与時における、薬物の血行動態を推定するための基礎実験として、成熟ネコ11匹を用いて24時間にわたる薬物血中濃度を測定し、標準代謝曲線を求めた。得られた結果は次のごとく要約される。

1. 抗うつ薬の静注は、ネコの睡眠・覚醒周期に対してREM期の減少を生じ、3環系抗うつ薬では相対的に徐波睡眠期の増加が見られ、4環系抗うつ薬およびスルピリドでは微睡期と覚醒期の増加が見られた。クロミプラミン、4環系抗うつ薬、スルピリドではREM期の抑制は用量依存的であった。REM潜時延長効果は、ミアンセリンとスルピリドを除けば、神経シナプス前部でのセロトニン再取り込み抑制効果と、ノルアドレナリン再取り込み抑制効果との比の大きさの順序に一致し、クロミプラミンでREM潜時が最も延長し、次いでアミトリプチリン、イミプラミン、デシプラミン、マプロチリンの順であった。
2. 麻酔ネコでの、薬物急性投与時における薬物の血中濃度の測定値は、デシプラミン、アミトリプチリン、マプロチリンで2-コンパートメントモデルに、イミプラミン、クロミプラミン、ミアンセリン、スルピリドでは3-コンパートメントモデルに合致し、平均REM潜時における薬物の血中濃度が推定できた。

以上の慢性動物実験から、これらの抗うつ薬によるREM睡眠期の減少が、REMプレッシャーの増大を生じ、臨床的な抗うつ効果をもたらすものと想定された。また薬物の血行動態を推定するための基礎実験から、各薬物ごとの平均REM出現潜時における薬物の血中濃度は、クロミプラミンを除いて、測定可能な範囲内であると推定された。

以上、本研究は、抗うつ薬の睡眠・覚醒周期に与える影響を明らかにし、臨床的抗うつ効果の発現機序について一示唆を与えたものであり、臨床神経精神薬理学に寄与する有意義な研究と評価された。